CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

DURÉE DE L'ÉLIMINATION

DES MÉDICAMENTS

PAR

Jules GÉRARD

DOCTEUR EN MÉDECINE DE LA FACULTÉ DE PARIS



PARIS

ALPHONSE DERENNE

52, BOULEVARD SAINT-MICHEL, 52

1880

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE,

A MA MÈRE,

A MES FRÈRES ET A MES SŒURS

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE ET A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR G. SÉE

Professeur de clinique médicale de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de médecine
Médecin des hôpitaux
Commandeur de la Légion d'honneur.

Témoignage de reconnaissance.

A M. FAUVEL

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris
Membre de l'Académie de médecine
Ancien médecin de l'Hôtel-Dieu.

A M. LABBÉ

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris
Chirurgien à l'hôpital de Lariboisière.

A M. SEVESTRE

Médecin des hôpitaux.

A M. BOCHEFONTAINE

Chef du Laboratoire de clinique de l'Hôtel-Dieu

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Avant-Propos	5
Introduction	7
Appareil enregistreur. Description	17
Appareil pour laboratoires	28
Des papiers réactifs	30
Élimination des médicaments en général	37
Recherche de l'iode et des iodures dans les sécrétions	41
Élimination des Iodures	44
Recherche du brome et des bromures dans les sécrétions	48
Recherche du salicylate dans les sécrétions	55
Résumé	63
Conclusions	64

Imp. A. DERENNE, Mayenne. — Paris, boul. Saint-Michel, 52.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

DURÉE DE L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

AVANT-PROPOS

Dans ses leçons cliniques à l'Amphithéâtre, aussi bien que dans ses conversations au lit du malade, M. le professeur G. Sée insiste presque chaque jour sur ce point essentiel entre tous en médecine : la dose à laquelle il est bon de donner chaque médicament pour obtenir le maximum d'effets thérapeutiques et le minimum d'effets toxiques.

Or, dans la question de la dose des médicaments, il entre deux éléments aussi importants l'un que l'autre :

I. — L'élément de quantité.

II. — L'élément de temps.

Si l'on veut tenir un malade sous l'influence permanente d'un médicament, il est probable qu'il faut lui en faire absorber une nouvelle dose avant que la première soit complétement éliminée.

Réciproquement, tant qu'une première dose de médicament n'est pas éliminée, il est très probablement inutile ou même nuisible d'en faire absorber une seconde dose.

Au bout de combien de temps une dose donnée pour chaque médicament est-elle éliminée ?

Tel est le problème à la solution duquel nous allons essayer de contribuer par ce travail.

Mais, dès ces premières lignes, il est de notre devoir d'adresser tous nos remercîments à M. le professeur Sée, qui après avoir donné à notre travail le précieux appui de sa haute autorité en tout ce qui concerne la thérapeutique, a bien voulu accepter la présidence de notre thèse.

Nous ne pouvons oublier M. Bochefontaine qui mit à notre disposition le matériel dont il dispose comme chef du laboratoire de clinique à l'Hôtel-Dieu et nous apporta le secours de ses connaissances spéciales en médecine expérimentale avec une bienveillance et un dévouement qui méritent toute notre reconnaissance.

Nous n'oublierons point non plus M. Arthaud qui nous a aidé dans nos manipulations avec tant d'obligeance.

INTRODUCTION.

Les causes qui nous ont amené à ce sujet de thèse sont nombreuses et variées.

Les unes, et celles-ci prédisposantes, sont les différents motifs qui nous ont fait considérer, comme une distraction plus utile encore qu'agréable, la recherche des procédés alimentaires et médicamentaux, qui permettaient à nos aïeux, prêtres, augures ou sorciers, d'obtenir des animaux messagers faisant les voyages, aller et retour, à plus de 100 kilomètres.

Les autres raisons qui nous ont conduit à ce travail, et celles-ci déterminantes, viennent par ordre de date : 1° du cours de thérapeutique de M. le professeur Hayem ; 2° des leçons cliniques sur les organes de la digestion par M. le professeur G. Sée et surtout, comme nous l'avons dit, de l'importance attribuée pas ce professeur au dosage des médicaments.

Reprenons chacune de ces dernières causes en particulier et par ordre de date :

Dans son cours de thérapeutique, M. le professeur Hayem insiste toujours sur l'époque où chaque médicament apparaît : 1° dans le sang ; 2° dans l'urine, la sueur ou la salive, après son introduction dans l'organisme, soit par la voie stomacale, soit par les autres voies : injections sous-épidermiques, sous-cutanées, lavements, inhalations, etc.

Rarement nous l'avons vu insister sur l'époque où un

médicament, ingéré par l'une ou l'autre voie, cesse d'apparaître soit dans l'urine, soit ailleurs.

Pourquoi ?

C'est que sur cette question tout est inconnu ou contradictoire ; l'a en effet, où Cl. Bernard dit moins d'un jour, Rabuteau dit plus d'une semaine, et cela pour un médicament très facile à reconnaître dans les sécrétions, l'iodure de potassium.

D'autres expérimentateurs depuis Vœhler en 1825 parlent modestement de petites quantités, de moyennes quantités, de grandes quantités, choses fort vagues, ou d'un temps plus ou moins long et d'un temps plus ou moins court, ce qui est encore plus vague.

D'où vient ce vague ?

Evidemment des difficultés matérielles et presque insurmontables, qui se dressent devant tout observateur qui veut étudier ce sujet.

Pourrait-on aplanir ces difficultés à l'aide d'un appareil enregistreur, auquel nous avions déjà songé pour nos recherches spéciales ?

Telle est la question que nous nous étions déjà posée à la fin de l'été 1879.

Dès le mois de novembre de la même année, M. le professeur Sée, dans ses leçons cliniques sur les organes de la digestion, nous expose les difficultés colossales qu'ont eu à vaincre les expérimentateurs, qui ont voulu étudier la digestibilité relative des aliments, soit comme Beaumont sur son Canadien, soit comme M. le professeur Ch. Richet sur Marcellin, soit encore comme ce professeur Allemand, qui, dans une seule séance et pour une seule expérience,

sacrifié jusqu'à quinze chiens; et tout cela pour arriver à des résultats sinon tout à fait contradictoires, du moins si peu concluants, que le mieux encore après tous ces travaux paraît être d'étudier la digestibilité relative des aliments dans des cornues à l'aide de substances plus ou moins peptonisantes. Jamais cependant la cornue du chimiste ne donnera des résultats comparables à ceux qu'on peut attendre des animaux.

Cette vérité est au moins aussi capitale pour les médicaments que pour les aliments. Les réactions d'un médicament dans la cornue chimiste sont bonnes à connaître, mais cela ne suffit pas.

Avec la cornue du chimiste on n'arrivera jamais à connaître au bout de combien de temps un médicament est éliminé.

La chose est très importante cependant.

Ainsi habituellement les doses médicamenteuses, surtout pour les maladies chroniques, sont indiquées pour un jour, et cependant certains médicaments s'éliminent en moins de vingt-quatre heures. D'autres ne sont pas encore éliminés après un jour et une nuit.

Dans le premier cas, les doses prescrites sont insuffisantes pour tenir le malade sous l'influence permanente du médicament si on les fait prendre en une seule fois. Dans le second cas, la dose prescrite le lendemain fait double emploi avec celle ingérée la veille. Si on fait prendre un médicament en plusieurs fois par jour, il est bon de savoir au bout de combien de temps on peut renouveler la dose sans qu'elle fasse double emploi avec la première. Qu'on soit arrivé cliniquement à donner les médicaments d'une

façon convenable, le fait n'est pas niable, mais il est bon, cependant, que l'expérience vienne confirmer ou infirmer la manière de donner chaque médicament, manière qui, du reste, varie avec chaque praticien. Or, pour arriver à une solution expérimentale de ce problème, des milliers d'expériences se contrôlant l'une l'autre sont absolument indispensables. Ainsi, nos recherches portent sur l'analyse de plusieurs milliers d'excréments et, cependant, il en faudrait encore un nombre infiniment plus grand pour arriver à des conclusions définitives. Les expériences faites jusqu'ici dans ce genre sont fort peu nombreuses et trop souvent contradictoires.

Elles sont contradictoires : en effet là où Claude Bernard dit moins d'un jour M. Rabuteau dit plus d'une semaine. Là où Claude Bernard dit vingt heures, quelle que soit la dose, M. Rabuteau dit trois jours pour un gramme, dix jours pour dix grammes, et cela pour un médicament très facile à reconnaître dans les sécrétions : l'iodure de potassium. D'où vient cette contradiction? 1° Peut-être de ce qu'il y a lieu de distinguer entre l'élimination complète au point de vue chimique et l'élimination complète au point de vue thérapeutique ; 2° et surtout de ce que les observations sur ce point sont trop peu nombreuses. Pourquoi sont-elles si peu nombreuses? 1° parce qu'il est très difficile d'opérer sur les malades dans les hôpitaux. Si on observe sur un malade, auquel un médicament vient d'être supprimé il croira toujours qu'on lui enlève ce qui lui est dû à cause de vos expériences et il n'apportera point toute la bonne volonté nécessaire pour ces observations fort délicates par elles-mêmes ; dans la vie civile il n'y faut pas

songer. Expérimenter sur soi-même est plus difficile encore, on a ses affaires, ses plaisirs qui viennent fatalement déranger l'expérience la plus sérieuse. Si l'on opère sur des animaux toutes les difficultés ne sont pas levées encore.

S'il faut en revenir aux animaux, il est évident qu'il vaut mieux s'adresser aux animaux fistuleux.

En effet qu'on obtienne les urines plusieurs fois par jour, soit comme Wœhler en faisant peur à un chien, soit comme M. Bochefontaine, en pratiquant le cathétérisme, cela ne suffit pas si l'on veut étudier la durée de l'élimination des médicaments qui s'éliminent en moins d'un jour.

Pour que cette étude soit complète et concluante, il faut absolument recueillir les matières fécales, et cela plus d'une fois par vingt-quatre heures. Comment obtenir ces matières plusieurs fois par jour chez des animaux qui possèdent un réservoir naturel, le rectum, où ces matières s'accumulent un temps plus ou moins long?

La chose est presque impossible. On a en effet bien souvent, pour le chien par exemple, essayé de ramasser les matières et les urines au moyen de cages spéciales, revêtues de glaces, etc., sans obtenir de résultats bien précis.

Or, les médicaments, qui s'éliminent presque complètement en moins d'un jour, occupent une grande place soit par leur nombre, soit par leur valeur thérapeutique.

Pourquoi alors ne pas s'adresser à des animaux qui, comme les oiseaux, possèdent des fistules naturelles, si on peut s'exprimer ainsi?

Les oiseaux en effet, ne possèdent ni vessie, ni rectum, c'est-à-dire pas de réservoirs, où les produits ultimes de la digestion et de la dénutrition s'accumulent un temps plus

ou moins long, toujours assez long pour l'expérimentateur.

Voyez Wœhler : après avoir en vain essayé le cathétérisme sur un grand nombre de chiennes sans jamais avoir pu introduire une sonde dans le canal de l'urèthre de ces animaux, il en est réduit à expérimenter sur un seul chien qui avait la qualité fort rare d'uriner chaque fois qu'on lui faisait peur?

Depuis tantôt dix ans, tant au laboratoire de pathologie expérimentale qu'au laboratoire de clinique à l'Hôtel-Dieu, M. Bochefontaine pratique journellement cette opération du cathétérisme chez les chiens mâles ou femelles; mais il n'en est pas moins vrai que tous les expérimentateurs considèrent avec raison cette opération comme délicate et difficile pour ceux qui n'en ont pas une grande habitude.

Un oiseau, c'est plus facile à trouver qu'un chien aussi précieux que celui de Wœhler.

D'ailleurs beaucoup d'oiseaux sont omnivores comme l'homme; on n'en peut malheureusement pas dire autant du lapin, du cochon d'Inde, de la grenouille, et autres animaux, qui peuplent habituellement les laboratoires.

De plus, les oiseaux n'en sont plus à faire leurs preuves en médecine expérimentale, les travaux de Cl. Bernard, de MM. le professeur Vulpian de Philippeaux, Moreau et tant d'autres le prouvent suffisamment.

Et encore les oiseaux possèdent un avantage auquel nul expérimentateur ne nous paraît avoir songé jusqu'ici : celui d'être facilement immobilisables.

Les cages employées jusqu'ici pour recueillir les excrétions des quadrupèdes n'ont jamais donné de bons résultats jusqu'à présent.

Voilà donc trois points établis, les oiseaux valent au moins les lapins, les grenouilles, les cobayes, comme animaux d'expérience ; en tous cas, ils valent infiniment mieux que la cornue des chimistes pour les recherches biologiques.

2° Le cloaque des oiseaux peut être considéré comme une fistule naturelle, par laquelle sont expulsées trente ou quarante fois par jour presque toutes les sécrétions réunies.

3° Les oiseaux sont facilement immobilisables.

Ceci convenu, si au-dessous d'un oiseau immoblisé, on place un plateau soumis à un mouvement régulier, on aura un appareil enregistreur, qui recueillera séparément chaque défécation et de plus indiquera l'heure où cette défécation a été expulsée.

Telles sont les réflexions, qui, après les premières leçons cliniques de M. le professeur Sée sur les organes de la digestion, nous ont décidé à faire construire cet appareil.

Notre ami, M. le professeur Pitres, de la Faculté de médecine de Bordeaux, dans un court voyage à Paris, voulut bien examiner notre appareil, et il nous a donné le bon conseil d'essayer l'élimination des médicaments à l'aide des papiers réactifs ; ce qui dans sa pensée, devait supprimer une foule de manipulations désagréables déjà sur l'urine et plus désagréables encore sur les matières fécales.

Cette idée, aussi simple que pratique, nous frappa et immédiatement nous nous mîmes en quête de papiers réactifs.

Notre excellent ami, M. Gay, professeur agrégé de la Faculté de Paris, nous indiqua le perchlorure de fer comme apte à donner un papier réactif et de plus excell ent réactif

pour déceler la présence des salicylates, des formiates, des benzoates, médicaments sur lesquels notre attention était fixée par les leçons et les recherches de M. le professeur Sée sur les médicaments dits antipyrétiques.

Nos premiers résultats avec ces médicaments et les papiers au perchlorure de fer ne furent pas très encourageants.

Nous obtenions bien la couleur rouge caractéristique de l'action des formiates, des acétates, etc., voire même la couleur chair signalée pour les benzoates ; malheureusement un animal, n'ayant point pris de médicament, nous donnait la même chose ou à peu près.

Les renseignements que nous trouvions chaque jour, soit dans les traités spéciaux, soit près de nos amis ou connaissances, pharmaciens ou chimistes, étaient plus décourageants encore.

On peut les résumer dans cette phrase : rien n'est plus facile que de reconnaître un médicament dans l'eau distillée. Mais dans l'urine les choses ne se passent plus de même. En vain on opère de la manière indiquée, on n'obtient rien.

Telle était invariablement la réponse à toutes nos demandes de renseignements.

Quelques chimistes nous promirent d'abord le secours de leurs connaissances et de leur habileté manuelle ; mais allez donc trouver même un ami, qui, pour l'amour de l'art et faire plaisir à un ami, s'astreigne à quelques milliers de manipulations sur des matières fécales.

Évidemment il fallait renoncer à cette espérance.

Alors nous résolûmes de nous borner à la description

pure et simple de notre appareil en faisant entrevoir les avantages qu'on en peut tirer, partant de ce principe que la calcination des défécations d'un oiseau, urines et matières fécales réunies, n'est pas une opération plus compliquée que la calcination des résidus de l'urine de l'homme ou des animaux évaporée jusqu'à siccité.

C'est là une opération que tous les traités spéciaux signalent comme indispensable pour reconnaître la présence de la plupart des médicaments dans les sécrétions, l'urine en particulier.

Ces réflexions nous firent, sinon suspendre tout à fait, au moins ralentir le cours de nos expériences.

Comme l'iode et le salicylate, dissous dans les tubes à essai tantôt nous donnaient des résultats ; tantôt n'en donnaient pas avec les différents procédés signalés, nous pensions qu'il nous manquait un peu d'habileté manuelle, et de temps en temps nous consacrions nos loisirs à acquérir cette habileté manuelle.

Dans le cours de nos manipulations, le hasard nous fit placer un papier au perchlorure de fer sur une goutte de solution d'iodure ; immédiatement apparut la tache bleue caractéristique l'iodure d'amidon.

Nous n'avions point essayé le procédé de M. Bouis, ayant, de parti pris, laissé de côté les procédés qui obligent à faire bouillir les matières fécales.

Le soir même nous donnions 25 centigrammes d'iodure de potassium à un pigeon et cet animal était bien et dûment placé dans l'appareil garni de papier au perchlorure de fer.

Les jours suivants nous présentions nos résultats à

M. le professeur Sée, notre vénéré maître dans les hôpitaux qui voulut bien nous encourager dans ces recherches et mettre à notre disposition les immenses ressources de son service et de son laboratoire à l'Hôtel-Dieu.

M. Cadet ayant parlé de notre travail à M. le professeur, Hayem, nous eûmes aussi les précieux et bienveillants encouragements de ce professeur.

Nous ne nous bornerons donc plus à la description d'un appareil enregistreur s'appliquant à l'étude de la digestibilité relative des aliments et de la durée de l'élimination des médicaments, mais nous pourrons y ajouter un résumé succint de nos expériences sur quelques médicaments et aussi quelques détails sur le choix, la préparation et le mode d'emploi des papiers réactifs, qui nous ont rendu de grands services dans ces modestes travaux.

Nous laisserons de côté nos expériences sur l'alimentation et la digestibilité relative des aliments, expériences que nous avons faites sur les oiseaux, soit omnivores comme le corbeau et la poule, soit carnivores comme le faucon, soit exclusivement granivores comme le pigeon.

Le détail de ces expériences incomplètes du reste, nous entraînerait trop loin.

APPAREIL ENREGISTREUR

DESCRIPTION DE L'APPAREIL

L'appareil, que nous proposons aux expérimentateurs se compose de deux parties distinctes :

1° L'immobilisateur destiné à maintenir l'oiseau dans des conditions aussi favorables que possible au jeu régulier de ses fonctions, tout en l'obligeant à laisser tomber ses excréments toujours à la même place.

2° L'enregistreur, qui recueille séparément chaque défécation et indique en même temps l'heure et presque la minute où chacune d'elles a été expulsée.

1° *L'immobilisateur :*

L'appareil, dont la description va suivre, nous a servi pour des animaux de petite taille : le pigeon, le corbeau et des poules naines anglaises dites de combat.

C'est une boîte longue, dont les côtés ont les dimensions suivantes : longueur 40 cent., largeur 15 cent., hauteur 20 cent. Le fond de cette boîte dans la partie antérieure est fermé par une planchette mobile, dans le sens horizontal d'arrière en avant à la façon d'un tiroir. Cette planchette repose dans ce but sur deux règles carrées, réunies par des vis aux parois latérales de la boîte. Une simple vis à tête ronde, traversant la paroi latérale gauche, vient arrêter ce perchoir juste à l'endroit convenable à chaque animal.

Cette planchette se trouve convenablement placée quand l'oiseau se trouve dans une position naturelle, c'est-à-dire que, sans tirer ni en avant ni en arrière sur ses liens il peut embrasser le bord postérieur avec ses pouces.

La partie postérieur du fond de cette boîte est vide afin de permettre le libre jeu de la queue de l'oiseau et la chute des fèces.

La partie supérieure mobile est formée par deux planchettes articulées à l'aide de charnières. Ces planchettes font l'une sur l'autre un angle aigu isocèle de 30° environ. Cette disposition en toit oblige l'animal à se tenir bien au milieu de l'immobilisateur.

A la partie antérieure sous le bec de l'animal sont placées deux mangeoires en zinc du modèle de celles que dans le commerce on destine aux angles des fenêtres. Ces mangeoires mesurent 6 centimètres dans leurs deux côtés presque à angle droit. Le troisième côté est formé par un arc de cercle de 90° environ ; ces mangeoires contiennent 15 grammes de graines environ, soit 30 grammes pour les deux. Un pigeon mange de 15 à 40 grammes par jour. Dans l'espace laissé libre entre les deux mangeoires vient se placer l'ouverture d'un abreuvoir à syphon du modèle ordinaire pour les cages des petits oiseaux (grand format). L'oiseau a donc à sa disposition deux mangeoires et un abreuvoir.

En somme, dans cette cage, les deux parois latérales sont seules fixes. La paroi supérieure s'enlève quand on veut mettre l'animal en place. La paroi antérieure et la paroi postérieure sont remplacées chacune par deux pièces de bois cylindrique de trois centimètres de diamètre, sur

lesquelles sont vissées les parois latérales. Cette disposition permet à l'animal de voir devant lui, elle permet en outre à la lumière et à l'air d'arriver librement sur la tête de l'animal. La partie verticale du syphon et les mangeoires ferment suffisamment le passage au cas où l'animal essayerait de s'échapper après avoir rompu ses liens, ce qui ne nous est encore pas arrivé.

Pour la partie postérieure, cette disposition permet le libre jeu de la main qui tient l'animal pendant qu'on le fixe.

Rien n'empêcherait d'ajouter deux portes ou parois mobiles à ces deux extrémités pour le cas où l'on voudrait défendre l'animal contre l'intervention de personnes indiscrètes ou malveillantes. Ce n'est pas là une précaution toujours superflue.

Sur les parois latérales vers le milieu se trouvent deux ouvertures hautes et larges de cinq centimètres environ. Au-dessus et au-dessous de ces ouvertures sont placées deux règles carrées portant chacune un trou rond destiné à recevoir verticalement une broche de la grosseur d'une forte aiguille à tricoter.

Il suffit de passer ces deux broches dans l'un des trois anneaux placés à chaque extrémité de la lumière pour obtenir une immobilité presque parfaite. Il suffit que l'animal se tienne toujours exactement à la même place pendant la défécation, or pour l'oiseau comme pour l'homme la défécation est un effort de ceux auxquels Gerdy a donné le nom d'effort partiel abdominal. Avant de faire cet effort l'animal prend toujours la position la plus favorable et cette position favorable est unique et toujours la même avec l'appareil que nous venons de décrire.

La planchette perchoir se trouve à l'endroit convenable quand l'oiseau placé naturellement sans tirer ni en avant ni en arrière sur les liens peut embrasser le bord postérieur avec ses pouces.

Dans le cas où l'on voudrait utiliser des perchoirs se rapprochant de la forme cylindrique il serait indispensable de les choisir d'un grand diamètre (sept à huit centimètres environ) même pour des animaux de petite taille comme le pigeon.

Lien

L'oiseau est attaché par une double lanière en cuir

Cette lanière mesure quatorze centimètres de long, sept à huit millimètres de large, et un demi à un millimètre d'épaisseur ; elle est terminée aux deux extrémités par trois petits anneaux en métal.

Sur cette lanière se trouvent deux paires de coulants plats en métal.

Ces coulants sont placés par paire ; le premier de chaque paire est situé à deux centimètres du point médian ; le deuxième à trois centimètres, soit à un centimètre plus en dehors.

Nous avons dit que la lanière de cuir était double.

Le premier chef de cette lanière est cousu sur les coulants ; le second glisse librement dans ces coulants.

Quand on veut immobiliser l'animal, on saisit le chef mobile de la lanière entre les deux coulants ; on l'écarte, et on obtient de cette façon une espèce de boucle.

Dans cette boucle on passe les pattes de l'animal ; cela

fait, on tire sur les deux extrémités de la lanière ; la patte de l'animal se trouve saisie au-dessus des phalanges.

Faites de même pour la seconde patte.

Prenez l'animal sur le dos et portez-le dans l'immobilisateur, amenez le premier anneau, passez une des broches dans cet anneau ; faites de même de l'autre côté et votre animal se trouve fixé dans l'immobilisateur ; mettez aussitôt le couvercle pour que l'animal n'essaye pas de faire des efforts pour s'échapper ; à cette condition seulement, vous verrez vos animaux rester calmes.

Si, au contraire, on ne met pas le couvercle tout de suite, ils s'agiteront dans l'espérance de se dégager.

En prenant ces précautions, nous avons toujours vu nos a imaux rester tranquilles, sinon dès la première séance, au moins dès la seconde.

Nous avons opéré sur une trentaine d'animaux ; tous ont accepté cette position, les femelles mieux que les mâles.

Les jeunes animaux sont beaucoup plus calmes.

Le lien est la partie la plus importante de tout l'appareil, car d'une part, si l'animal ne se sent pas solidement fixé, il essayera toujours de s'échapper.

Dans cet état d'agitation, l'animal peut d'abord se blesser, ce qui changera les conditions de l'expérience ; de plus, il peut prendre une mauvaise position, tomber sur le plateau et arrêter le mouvement.

Si les liens sont trop serrés, l'animal ne pourra pas prendre sa position naturelle ; il se fatiguera promptement et, par le fait de la fatigue, il pourra encore tomber sur le plateau et arrêter le mouvement.

De plus, des liens trop serrés entravent la circulation veineuse, amènent de l'œdème et des plaies.

Avec les liens que je propose, j'ai pu conserver quatre fois vingt-quatre heures un jeune pigeon qui entrait pour la première fois dans l'appareil.

Quant aux animaux habitués par quelques séances, on peut les laisser des semaines entières sans qu'ils souffrent d'autre chose que de l'oisiveté forcée.

Citons comme exemple : les oies de Strasbourg, qu'on attache sur des planchettes, et les diverses volailles que l'on immobilise dans une gaveuse, notamment au Jardin d'Acclimatation, pour les soumettre aux divers procédés d'engraissement.

Disons et pour ne plus y revenir qu'aucun quadrupède ne peut être soumis à ces procédés d'immobilisation sans inconvénient plus ou moins grave pour sa santé ; tels sont les arthrites, les eschares précédées et suivies d'un état général plus ou moins grave, mais réel quoique moins apparent.

Ces accidents sont assez constants pour que les vétérinaires civils ou militaires admettent comme un principe général qu'il est économique d'abattre tout animal condamné à l'immobilité pour un temps plus ou moins long, par un accident quel qu'il soit ; une fracture par exemple.

Les oiseaux, au contraire, grâce à certaines dispositions anatomiques bien connues des naturalistes, peuvent rester immobiles même fort longtemps sans inconvénient.

Tel est avec : 1° la défécation fréquente ; 2° le mélange de l'urine et des fèces ; le troisième fait qui nous a conduit à considérer les oiseaux comme les seuls animaux favo-

rables à l'étude de l'élimination des médicaments ou des aliments ; avec la réserve de vérifier les résultats de ces expériences par de nouvelles expériences, mais celles-ci de contrôle seulement, soit directement sur l'homme, soit d'abord sur des animaux comme l'ours, le porc ou le chien.

APPAREIL ENREGISTREUR.

Cet appareil se compose d'un moteur et d'un plateau circulaire.

1° Le moteur comprend un mouvement d'horlogerie du type des montres, c'est-à-dire qu'il est sans balancier, mais possède, au contraire, un échappement à ancre.

Ce point est assez important.

En effet, tout mouvement d'horlogerie à balancier doit être dans une position exactement horizontale, ou ce qui revient au même, le balancier doit toujours pouvoir osciller librement dans un plan vertical ; c'est une condition assez facile à obtenir pour une pendule ou une horloge, mais pour un appareil, large de 65 centimètres, ne pouvant se mettre ailleurs que sur une table, ou même sur le sol, voire même sous le lit d'un malade, il est bon de ne pas avoir à compter avec une horizontalité parfaite.

Ce mouvement d'horlogerie est assez fort pour conduire non plus seulement deux aiguilles pesant ensemble quelques milligrammes, mais bien un plateau pesant de 3 à 4 kilogrammes.

Celui que nous possédons a été fabriqué de toutes pièces par M. Leroux, ancien élève de M. Bréguet. Nous devons

ici remercier notre ami Rambaud, ingénieur de la Compagnie des chemins de fer du Midi, qui a bien voulu donner le dessin de cet appareil et en surveiller l'exécution.

2° Le plateau mesure 60 centimètres de diamètre.

Il fait un tour en 12 heures.

On a donc un espace de 15 centimètres entre chaque heure ; c'est plus que suffisant. Aussi je crois qu'on pourrait, grâce à l'immobilité presque complète où nous sommes arrivé à maintenir les animaux, ne donner qu'une vitesse de un tour par 24 heures ; ce qui serait infiniment plus commode.

La meilleure preuve à en donner, c'est qu'avec un tour par vingt-quatre heures, nous aurions pu confier notre appareil aux soins des employés du laboratoire de l'Hôtel-Dieu, ce qui nous aurait évité l'ennui d'une surveillance continuelle et l'inconvénient du voisinage d'animaux fort bruyants à des heures par trop matinales.

Le laboratoire de l'Hôtel-Dieu ferme à cinq heures du soir et ouvre à huit heures du matin.

Notre premier plateau était en zinc ; nous l'avons fait remplacer par un plateau en verre plus facile à nettoyer et ne se laissant attaquer, ni par les copron, ni par les substances chimiques qu'elles contiennent.

Ce disque en verre repose sur une triple série de triangles inscrits ; sur la dernière série de triangles est fixée une planchette légère, et à cette planchette se relie une plaque en cuivre, qui porte la douille, branche femelle, dans laquelle pénètre le pignon du mouvement d'horlogerie, pignon exactement analogue à celui qui porte les aiguilles des montres.

Le plateau en verre avec son support pèse : 1 k. 300 gr.

Le plateau en zinc pesait : 2 kil. 500 gr.

La caisse.

Il est utile et même nécessaire d'enfermer le plateau et le mouvement d'horlogerie dans une caisse, sur le couvercle de laquelle on placera l'immobilisateur.

Cette caisse ronde ou carrée doit avoir soixante-cinq à soixante-dix centimètres au moins de rayon, si elle est ronde, ce qui est inutile, de côté, si elle est carrée, ce qui est aussi commode.

Pour un moteur haut de quinze à seize centimètres, la hauteur de la caisse doit être au moins de vingt à trente centimètres, afin d'empêcher la queue de l'oiseau de venir sur le plateau.

Chacun sait en effet que la queue des oiseaux vacille dans un plan vertical, selon les différentes positions qu'ils prennent, debout sur leurs doigts, assis sur leurs pattes, couchés sur le ventre.

Il ne faut point que cette queue vienne entraver le mouvement en appuyant sur le plateau, ni balayer les copron.

Le moteur doit être solidement fixé au centre de la paroi inférieure de cette caisse.

La paroi supérieure ou couvercle sera évidemment munie d'un orifice correspondant à la partie postérieure de l'immobilisateur ; cet orifice devra permettre le libre jeu de la queue de l'oiseau et la chute des copron sur le plateau.

Disposition des papiers récepteurs.

Les papiers destinés à recevoir les fèces ou copron sont placés sur le bord du plateau ; au lieu de les coller, il est préférable de les fixer à l'aide de pinces à ressort très répandues aujourd'hui comme presse papiers.

Nous conseillons d'employer le papier écolier, grand format, c'est-à-dire mesurant trente-sept centimètres sur quarante-six centimètres. La double feuille donne quatre segments de onze centimètres environ de largeur, quand on leur a donné la forme circulaire avec un rayon de trente centimètres ; chaque segment fait assez exactement le 1/4 du plateau, ce qui est assez commode.

Il est très avantageux de tracer la ligne des heures des deux côtés de ces papiers avant de les placer et même avant de les tremper dans le réactif.

Voici comment nous conseillons de procéder pour enlever et remplacer les papiers récepteurs.

On retire le plateau de la caisse, on le pose sur une table afin de ne pas froisser le mouvement d'horlogerie ; alors, on marque les heures et on numérote les copron ; cela fait, on place les papiers dans un endroit convenable pour qu'ils sèchent et ne se détériorent point, soit à l'humidité, soit à la lumière, ou par contact l'un sur l'autre.

Nous avons pris l'habitude de passer une couche de vernis des deux côtés des taches laissées par le copron sur le papier ; de cette façon, on peut conserver absolument intact même le bleu d'iodure d'amidon pendant des mois

entiers et peut-être des années, en enfermant les papiers simplement dans un tiroir de commode.

Nous nous sommes également bien trouvé de toujours coller les papiers en cercle, quatre par quatre, douze heures par douze heures.

On roule ces cercles en cornet sur eux-mêmes, et on les place dans un tiroir ou une boîte.

Lorsqu'on veut comparer les observations les unes aux autres, on épingle ces cercles l'un au-dessous de l'autre sur de grandes feuilles de papier, qu'on peut suspendre l'une à côté de l'autre sur un mur.

Nous conseillons de toujours recueillir les copron sur du papier ; c'est infiniment plus commode et même presque indispensable pour le motif fort simple que la plus grande partie du médicament s'étalerait avec la partie liquide sur le plateau, où il est ensuite presque impossible de le recueillir, soit à l'état liquide, soit à l'état pulvérulent après dessication.

Pour les expériences alimentaires, c'est aussi beaucoup plus commode, surtout lorsqu'on veut analyser l'urée ou l'azote en totalité.

Dans le cas où l'on désire conserver les copron pour les soumettre à l'analyse, nous conseillons de les placer avec un couteau-spatule sur une feuille de papier double ; on les numérote, puis on replie la seconde feuille.

Il est rarement nécessaire d'ajouter une goutte de colle au-dessous de chaque copron pour les fixer sur le papier.

Quand une feuille est assez garnie, on colle les deux feuilles ensemble sur les trois côtés qui restent libres ; puis on place le tout à l'abri de l'humidité.

Nous avons conservé pendant quatre mois des copron contenant du salicylate et de l'iodure, sans que ces médicaments aient disparu.

Description d'un appareil pour laboratoires.

L'appareil que nous venons de décrire a le tort de ne pouvoir servir que pour un seul animal à la fois.

On pourrait construire un appareil admettant plusieurs animaux, du modèle suivant, par exemple :

Une tige verticale passant par le centre d'une série de plateaux analogues à celui décrit ci-dessus.

Ces plateaux pourraient être étagés de 60 à 70 centimètres.

Un seul mouvement d'horlogerie assez fort ferait faire un tour par vingt-quatre heures à la tige et aux plateaux.

Au-dessus de chacun de ces plateaux, on pourrait placer un immobilisateur garni de son animal.

Cette disposition aurait l'avantage de permettre plusieurs expériences à la fois.

Un seul animal, c'est trop ou trop peu : trop, parce que cela demande beaucoup de soins et d'attention ; trop peu, parce qu'il faudrait des années pour mener à bien les quelques milliers d'expériences, sans lesquels on ne pourra jamais arriver à une solution un peu précise sur cette double question de l'élimination des médicaments et des aliments.

Mode d'emploi de l'appareil ci-dessus.

Cet appareil peut servir aussi bien pour les animaux et les hommes, qui possèdent des fistules expérimentales ou

pathologiques, que pour les animaux, qui, comme les oiseaux, possèdent des fistules naturelles, si on peut s'exprimer ainsi.

Pour l'étude de l'élimination des médicaments, on peut mettre l'enregistreur sous le lit d'un malade à l'hôpital, en laissant dépasser la partie qui correspond à l'ouverture du couvercle.

On priera le malade de cracher de temps en temps par cette ouverture sur le plateau muni de papiers réactifs.

De même pour un malade atteint d'anus contre nature, on priera le malade de verser un peu de ses matières fécales dans cet orifice, plusieurs fois par jour.

Pour un malade atteint de fistule urinaire, on pourrait amener sur le plateau muni de papiers réactifs un tube en caoutchouc relié à un urinoir du modèle adopté pour les malades atteints d'incontinence d'urine, ou plus simplement un tube en caoutchouc intimement relié à la toile de caoutchouc, que l'on place habituellement sous ces malades, dont le poids donnerait à la toile une forme d'entonnoir.

Dans ce cas il faudrait incliner un peu l'appareil de façon à ce que l'urine ne fasse que passer sur le papier réactif et qu'elle s'écoule ensuite par la périphérie pour tomber dans un vase placé au-dessous, et destiné à la recevoir.

Avec cette manière d'opérer, on pourra toujours savoir à quelle heure a été expulsée chacune des sécrétions, dans laquelle on cherchera à déceler la présence d'un médicament et cela même avec des malades ou des infirmiers ne sachant ni lire ni écrire ; avec ceux qui savent lire et écrire, on n'aura pas à compter avec les erreurs que peut occasionner la négligence du malade ou de l'infirmier.

DES PAPIERS RÉACTIFS

Nous avons employé avec plus ou moins de succès pour nos expériences des papiers préparés avec les réactifs suivants :

I. — Perchlorure de fer.

II. — Acétate de plomb.

III. — Nitrate d'argent.

IV. — Chlorure d'or.

V. — Nitrate de palladium.

VI. — Acétate de cuivre.

Beaucoup d'autres réactifs sont susceptibles de donner des papiers préparés. Les résultats que nous avons pu obtenir avec l'iode et les iodures sur les papiers préparés au perchlorure de fer devront encourager MM. les chimistes dans cet ordre de recherches.

L'acétate de plomb nous a donné aussi un excellent papier réactif pour les iodures, et il ne serait pas difficile d'en trouver d'autres encore.

Les papiers réactifs offrent l'immense avantage de supprimer une foule de manipulations. Ces manipulations demandent beaucoup de temps, elles sont fort désagréables surtout sur les matières fécales, et chacune d'elles peut être l'occasion de plusieurs erreurs. De plus les papiers réactifs permettent de faire sinon l'analyse quantitative au moins l'analyse comparative, ce qui est déjà quelque chose.

Exemple : nous donnons à un pigeon deux dixièmes de

milligramme d'iodure de potassium ; pendant six heures les copron de ce pigeon donnent des taches semblables les unes aux autres. Dans la série des taches obtenues avec les copron d'un pigeon ayant pris vingt-cinq centigrammes d'iodure de potassium, nous cherchons les taches qui ressemblent à celles dont nous venons de parler. Ces taches se trouvent être celles des copron tombés entre la douzième et la quatorzième heure.

Nous en concluons que dans les six premières heures un pigeon qui a pris un double décimilligramme d'iodure de potassium, élimine autant d'iodure de potassium, qu'un pigeon qui depuis dix-huit heures en a pris mille doubles décimilligrammes. Et comme pour l'un aussi bien que pour l'autre la quantité qui va s'éliminer restera exactement la même, nous pouvons en conclure qu'après dix-huit heures, un animal ayant pris une dose de mille parties d'iodure n'est pas sous l'influence d'une dose d'iodure supérieure à celle qui l'influencerait s'il n'en avait pris qu'une seule partie six heures auparavant.

De même pour le salicylate de soude, de même pour le ferro-cyanure de potassium. C'est là un résultat que l'on ne saurait espérer avec les procédés ordinaires et l'analyse qualitative. Ajoutons qu'avec les précautions d'étendre du vernis de chaque côté du papier sur la tache on peut conserver ces taches pendant plusieurs mois et peut-être des années, ce qui permet de comparer ensemble un grand nombre d'expériences. De plus, les papiers réactifs permettent d'opérer sur des quantités de substance absolument infinitésimales.

Exemple : nous prenons une goutte de solution d'iodure

dans l'urine. Un d'iodure pour un million d'urine. Nous pouvons faire facilement avec un bon compte-goutte muni d'une pièce en caoutchouc 40 gouttes avec un gramme, 4 gouttes avec dix centigrammes, une goutte avec deux centigrammes.

Ces gouttes nous donnent avec le papier réactif une teinte remarquablement belle et caractéristique de l'iodure d'amidon. Nous avons donc pu décéler, la quarantième partie d'un millionnième de gramme d'iodure. Essayez les différents procédés signalés comme très simples dans les traités de chimie et vous verrez les résultats décourageants, non plus seulement avec une dissolution d'urine, ni même de matières fécales non filtrées, mais avec de l'eau distillée au besoin et vous verrez le commencement des désillusions qui nous avaient un moment découragé, même avec les copron d'un pigeon ayant pris jusqu'à 25 centigrammes d'iodure; et fait mettre de faibles points d'interrogation en face de l'heure et le numéro de ces copron. Pour le salicylate de soude, l'acide salicylique et les divers salicylates comme la coloration violette du salicylate de fer n'apparaît qu'avec le concours de l'eau, nous conseillons de porter chaque copron dans un ou deux grammes d'eau ; l'on prend un peu du liquide plus ou moins boueux qui en résulte et on le verse sur le papier préparé au perchlorure; on voit immédiatement apparaître la teinte caractéristique, surtout si l'on a soin d'imprimer un mouvement de va et vient au liquide sur le papier, en soufflant sur la goutte à l'aide d'un tube très effilé, dans le genre d'un compte-goutte.

Quant aux papiers réactifs pour le brome et les bromures, la chose n'est pas aussi simple, et c'est aussi compli-

qué que les procédés de la photographie la plus minutieuse, mais enfin on obtient des résultats directement, tandis que jamais on ne peut en espérer ni dans l'urine, ni surtout dans les matières fécales sans procéder à la calcination, puis à la filtration, d'après le procédé employé par M. Rabuteau.

En laissant tomber les copron contenant du bromure sur du papier au nitrate d'argent, on obtient une tache fort complexe et notamment de bromure et de chlorure d'argent, même quand on supprime le sel marin à ces animaux. Le bromure d'argent est plus soluble dans l'ammoniaque que le chlorure d'argent, versez donc un peu d'ammoniaque sur la tache du copron sur le papier préparé au nitrate d'argent, inclinez le papier, le liquide qui ira le plus loin sera évidemment imprégné du sel le plus soluble, et ne le sera pas par le sel qui le sera le moins, par comparaison vous arriverez à savoir si oui ou non la tache renferme du bromure d'argent. Ou encore étendez votre papier portant les taches sur un cadre analogue au métier à tapisser, étendez au-dessous et par le même procédé une ou plusieurs feuilles de papier blanc ; sur la tache versez de temps en temps un peu d'ammoniaque : le bromure d'argent plus soluble traversera les différentes feuilles, quant au chlorure moins soluble, il ne les traversera pas toutes, alors par comparaison vous pourrez dire dans telle tache il y a du bromure, dans telle autre peu ou presque pas, dans telle autre enfin pas du tout. Au risque de nous répéter, nous ferons de nouveau cette remarque : la chimie comparative suffit quand on ne peut pas faire de la chimie quantitative.

Cette méthode des papiers superposés peut rendre de

grands services. Nous avons cru un moment qu'il était indispensable de l'employer pour décéler la présence du salicylate dans l'urine. En effet, avec le procédé du perchlorure liquide dans les dissolutions, on obtient trop souvent un précipité de phosphate de fer qui empêche la formation du salicylate de fer ou en masque la couleur. Nous avons essayé un papier imprégné d'acide non ou peu volatil, l'acide acétique. Heureusement cette précaution est inutile avec le papier préparé au perchlorure de fer, lequel permet de décéler le salicylate dans une solution au millionième. Cependant ce système de la superposition des papiers réactifs, les uns imprégnés d'une substance d'un acide par exemple ou d'un alcali, placés au-dessus ou au-dessous du papier réactif, pourra dans bien des circonstances rendre des services. Enfin on pourra toujours avant d'essayer les papiers réactifs isoler la substance à reconnaître par les différents procédés mis habituellement en usage. Mais surtout la méthode employée par Mehu et d'autres, c'est-à-dire en opérant avec les résidus de la calcination notamment, on obtiendra sur les papiers réactifs des résultats d'autant plus avantageux, qu'on peut agir grâce à cette méthode sur une seule goutte de deux centigrammes et demi. Un des grands avantages aussi des papiers préparés c'est de permettre l'emploi de réactifs dont la couleur ne diffère que fort peu de celle du produit nouveau après réaction.

Exemple : Bromure et benzoate sur perchlorure de fer; azotate de palladium, etc...

Pour préparer le papier au perchlorure de fer on prend du papier écolier de bonne qualité, on le trempe dans une

solution normale de perchlorure de fer, soit à 30° ; au besoin on étale le perchlorure à l'aide d'un pinceau, on retire le papier et on le suspend pour le faire égoutter.

Sur ce papier versez une goutte de la solution contenant de l'iode ou des iodures ; immédiatement vous verrez apparaître la teinte bleue de l'iodure d'amidon.

Ce papier au perchlorure de fer peut se conserver pendant des mois entiers sans perdre aucune de ses qualités. Celui que nous avons conservé pendant trois mois était placé par couche entre deux lames de verres, le tout placé dans un tiroir de commode. Après trois mois ce papier préparé avec une solution de perchlorure de fer normale soit à 30°, donnait d'excellents résultats parfaitement comparables à ceux obtenus les premiers jours avec :

1° L'iode et les iodures ; 2° l'acide salicylique et les salicylates ; 3° les bromures ; 4° les benzoates de soude ; 5° les formiates de soude ; 6° le ferrocyanure de potassium.

Il en serait de même pour l'acide phénique, les succinates et d'autres substances encore.

Pour les iodures, les bromures, les formiates, les benzoates, la solution de perchlorure de fer a 30° est préférable. Lorsqu'on agit sur des dissolutions contenant fort peu d'iodure etc., on peut étendre le perchlorure de son poids d'eau.

Pour les substances autres que l'iode il n'est pas superflu d'ajouter de l'amidon soluble dans la solution de perchlorure de fer avant de l'étendre sur le papier. Pour le salicylate, il est bon soit de n'employer que la solution à 30° étendue de trois fois son poids d'eau, ou encore de

passer rapidement dans l'eau pure le papier préparé au perchlorure après l'avoir fait égoutter.

Pour les réactifs comme l'acétate de plomb qui mouillent moins le papier que le perchlorure, il est bon d'employer du papier non collé d'abord, et ensuite si c'est nécessaire un peu de colle de pâte ou d'amidon.

Pour les réactifs non solubles dans l'eau on peut les dissoudre dans la glycérine et préparer les papiers avec cette solution. D'ailleurs une émulsion peut parfaitement suffire, une solution n'est pas nécessaire.

Nous avons obtenu de cette façon un excellent papier réactif pour les sels de fer avec une émulsion de tannin.

DE L'ÉLIMINATION

DES MÉDICAMENTS EN GÉNÉRAL

En 1825 la Faculté de médecine de Heildelberg avait mis au concours la question suivante : « déterminer quelles sont les substances qui, introduites dans le corps des hommes ou des animaux soit par la bouche, soit par une autre voie passaient dans les urines et indiquer ce que l'on peut inférer de ce phénomène. »

Pourquoi dans les urines et non pas dans le reste ?

En 1825 et en Allemagne c'était peut-être schoking, comme disent les Anglais, et cependant ce que l'homme et les animaux prennent par la bouche ou par une autre voie ne sort pas entièrement et toujours par l'urine.

La sueur est une autre sécrétion non récrémentitielle, on y a songé depuis 1825 et aussi à la salive, sécrétion presque toujours récrémentitielle cependant.

Mais il y a aussi et surtout la véritable excrétion, les fèces ou mieux le bol fécal.

C'est là, disent certaines personnes, mot et choses ignobles.

Eh ! bien sans renier Cambronne nous appellerons κοπρον le mélange de l'urine et du bol fécal. Κοπρον, c'est là un mot propre d'abord parce qu'il est grec et le grec mieux encore que le latin dans ses mots brave l'honnêteté. C'est surtout un mot propre parce qu'il désigne exactement le mélange de l'urine ou du bol fécal.

Exemple : Constantin IV fut surnommé Copronyme parce que, dit l'histoire, sous l'affusion de l'eau froide, il se permit une forte incongruité dans la main de celui qui le tenait sur les fonds baptismaux.

Il est probable que tout y était même la sueur.

De plus le mot coprolithe employé fréquemment par les géologues désigne plus habituellement les excrétions des ovipares, oiseaux, serpents..., etc., pour ce motif fort simple que ces excréments par leur composition chimique favorisaient les phénomènes de pétrification qui nous les a conservés.

Voilà pour le mot.

Quant à la chose prévenons les narines délicates que les oiseaux ne savent pas distiller les nombreux gaz de la série dite aromatique, aussi avec un peu de sciure de bois et de sulfate de fer on peut vivre en compagnie des κοπρον du pigeon au moins.

Pour les κοπρον des corbeaux et des oiseaux de proie c'est un peu plus désagréable mais seulement jusqu'à dessication ; une fois la dessication arrivée l'odeur devient tolérable sinon très agréable.

D'ailleurs avec l'appareil que nous décrivons, et le système des papiers réactifs on supprime presque toutes les manipulations sur les matières fécales.

Etudier l'élimination des médicaments isolément dans l'urine, la sueur, ou la salive c'est plus propre mais cela ne suffit pas. Il peut se faire qu'un médicament n'apparaisse plus ni dans l'urine, ni dans la salive, ni dans la sueur et que cependant son élimination ne soit pas complète. Témoin le fer, qui d'après certains chimistes n'apparaît jamais

dans l'urine. On peut, il est vrai, faire cette objection : en constatant la présence d'un médicament dans les matières fécales on ne sait pas s'il y est venu en passant par le torrent circulatoire après avoir été absorbé, ou si au contraire il y est venu directement en suivant le tube digestif depuis la bouche jusqu'à l'anus. La réponse à cette objection est fort simple.

D'abord rien n'empêche de donner les médicaments par injection intraveineuse ou sous-épidermique, comme je l'ai fait dans l'observation n° 12.

Ensuite et surtout au point de vue spécial où nous nous plaçons qu'importe si le médicament a pénétré dans le torrent circulatoire ou s'il n'est point sorti du tube digestif.

Il est ou il n'est plus dans le corps de l'animal, qui l'a pris. Il est bon ou il est inutile, ou même nuisible de lui en ingérer une nouvelle dose, voilà tout ce que nous voulons savoir et la chose est assez importante pour qu'elle fasse exclusivement l'objet de nos recherches.

Souvent on se borne à dire au malade : prenez cette dose trois fois par jour. Parmi les malades sur lesquels nous avons observé soit à l'Hôtel-Dieu dans les soixante-douze lits du service de clinique, soit dans le service de M. le docteur Gallard à la Pitié, nous n'avons, pendant 8 mois trouvé qu'un seul malade, qui ne restait pas plus de dix-huit heures sans prendre de médicaments. Tous les autres croyaient remplir l'indication du chef de service en prenant en trois fois de midi à six heures la totalité de leur potion.

Nous avons interrogé tous les malades qui dans les deux services désignés ci-dessus prenaient du salicylate ou de

l'iodure. Si l'iodure s'éliminait seulement en trois jours et même dix jours comme le croit M. Rabuteau peu importerait que le malade reste dix-huit heures sans ingérer une nouvelle dose de médicament. Mais si, comme le dit Claude Bernard et comme nos expériences semblent le confirmer, l'élimination est presque complète après dix-huit heures : il est important de distribuer les doses dans la journée de façon à ce que le malade reste sous l'influence régulière et permanente du médicament.

Cliniquement M. le professeur Sée est arrivé depuis longtemps déjà à cette conclusion : il est bon de donner l'iodure de potassium par cuillerée à bouche de sirop de deux heures en deux heures pour obtenir le maximum d'effets thérapeutiques contre la dyspnée.

Ce qui vient d'être dit pour l'iodure de potassium s'applique également aux autres médicaments qui s'éliminent presque complétement en moins de vingt-quatre heures. Le salicylate de soude est évidemment de ce nombre, il est bien probable que beaucoup d'autres médicaments employés contre les maladies chroniques se trouvent aussi dans ce cas.

RECHERCHES DE L'IODE ET DES IODURES DANS LES SÉCRÉTIONS.

Aujourd'hui on est arrivé par des procédés délicats à constater la présence de l'iode même lorsqu'il n'en existe que des traces.

Telle est la phrase toute faite qu'on trouve dans presque tous les traités spéciaux.

Ces procédés délicats ne sont pas aussi simples qu'on pourrait le croire au premier abord, surtout lorsqu'on opère sur des eaux mères ou des mélanges complexes, comme sont l'urine et les matières fécales de l'homme ou des animaux.

Les traités spéciaux recommandent deux procédés pour séparer l'iode des solutions plus ou moins complexes.

Le premier consiste à faire évaporer jusqu'à siccité le liquide qui contient l'iodure en dissolution en ajoutant à la liqueur un peu de potasse caustique, puis à traiter le résidu par la calcination et enfin à reprendre les cendres pour les soumettre aux différents réactifs employés pour décéler la présence de l'iode.

Le deuxième procédé consiste à verser dans une dissolution d'iode ou d'iodure, un peu de chloroforme ou d'éther, ou encore un peu de pétrole ou de benzine, puis à mettre l'iode en liberté par les divers réactifs.

La présence de l'iode serait décélée par la coloration de ces liquides plus ou moins faciles à séparer des eaux mères.

M. Bouis a proposé un procédé plus simple : ce procédé consiste à verser dans une dissolution d'iode un peu de perchlorure de fer, puis à faire bouillir ; on recueille les premières vapeurs sur du papier amidonné, lequel devient bleu par suite de la formation de l'iodure d'amidon.

Le premier procédé est le plus sûr, mais il est loin d'être simple. Il demande beaucoup de temps et une opération désagréable : faire bouillir les matières fécales.

On peut encore se résigner à faire bouillir des matières fécales pour une ou plusieurs analyses ; mais pour des centaines ou des milliers d'analyses, c'est un procédé assez désagréable pour qu'on songe à en chercher un plus simple.

Quant au second procédé, j'avoue qu'il ne m'a jamais réussi avec les dissolutions de matières fécales, pas même pour l'iode et encore moins pour le bromure ; cela vient-il de ce que le sulfure de carbone, le chloroforme, le pétrole, la benzine dissolvent les corps gras et autres substances qui existent en grande abondance dans les matières fécales et pas dans l'urine ?

Le procédé de M. Bouis est incontestablement le meilleur ; mais il a l'inconvénient d'obliger aussi à faire bouillir les matières fécales, ce qui est inutile et même nuisible, attendu que d'autres vapeurs peuvent se mélanger aux vapeurs d'iode et empêcher la réaction ; d'ailleurs, la chaleur elle-même peut décolorer l'iodure d'amidon ; il est aussi tout à fait inutile de verser de l'amidon sur le papier ; le papier écolier ordinaire contient par lui-même suffisamment d'amidon.

Ce qui fait l'avantage de ce dernier procédé, c'est que :

1° le perchlorure de fer est un réactif facile à manier et à conserver, identique à lui-même ; on ne peut en dire autant de l'eau de chlore, de l'acide nitrique nitreux, produits assez difficiles à conserver, pour qu'on soit presque obligé à les fabriquer de toutes pièces chaque fois qu'on veut s'en servir.

Le perchlorure a, il est vrai, le tort de masquer par sa couleur la coloration jaune donnée par l'iode libre. : quand on peut obtenir une coloration aussi caractéristique que la couleur bleue de l'amidon, c'est vraiment de l'enfantillage que de vouloir s'arrêter à la couleur jaune de l'iode, lorsqu'on opère sur des solutions toujours plus ou moins jaune sale, comme sont les urines ou les solutions de matières fécales.

Le procédé de M. Bouis par le perchlorure de fer est donc incontestablement le meilleur, mais il présente aussi certains inconvénients.

Nous proposons donc de le remplacer par le procédé suivant plus simple encore et partant plus clinique.

Sur du papier préparé au perchlorure de fer comme nous l'avons dit plus haut, versez une goutte du liquide où l'on soupçonne la présence de l'iodure, de la salive, de la sueur, de l'urine, des matières fécales même plus boueuses que liquides. L'iodure très soluble pénètre avec la partie liquide dans les pores du papier ; au contact du perchlorure de fer l'iode est mis en liberté et cet iode naissant se combine aussitôt avec l'amidon du papier en donnant une tache bleue caractéristique. Cette tache a l'avantage d'être visible des deux côtés du papier ce qui permet de la distinguer très bien au *verso*, quand bien même elle serait masquée du côté où

l'on a versé la solution plus ou moins boueuse, rendue plus ou moins complexe par des résidus de matières fécales ou urinaires, après évaporation de l'eau.

ÉLIMINATION DES IODURES

Nos observations sur les oiseaux sont résumées dans le tableau ci-joint sous le n° 1.

Les doses sont indiquées par milligramme. Nous avons donné deux fois de l'iodure de potassium à moins d'un milligramme, la première le 26 à la dose de un dixième de milligramme, la seconde fois le 27 mai à la dose de deux dixièmes de milligramme. La première fois nous avons obtenu la teinte blanc bleuâtre que nous cotons 1, la seconde fois nous avons obtenu la même teinte générale, mais en outre une auréole franchement bleue tout autour de la tache.

Dans le tableau n° 1 les chiffres de la première verticale indiquent les heures par quart de cercle soit par 3 heures. Ainsi la ligne 1 comprend de la première à la troisième heure ; la ligne 4 les heures de la neuvième à la douzième. Dans les autres lignes verticales les chiffres indiquent la valeur comparative de la coloration des taches. Nous cotons cette coloration de 1 à 10.

Chez l'homme nous avons recherché l'iodure dans l'urine et dans la salive. Nous avons pris nous-même et fait prendre à nos amis dix centigrammes d'iodure. A cette dose la salive donne une tache bleuâtre inconstante sur le papier, mais l'urine ne la donne pas.

Chez deux malades à l'Hôtel-Dieu nous avons recherché l'iodure de potassium. Nous avons obtenu des teintes bleues très prononcées avec la salive et l'urine tant que ces malades continuaient à prendre de l'iodure.

Chez le malade couché au n° 10 de la salle Saint-Christophe nous n'avons obtenu qu'une teinte pâle avec la troisième prise d'urine. Le lendemain cette tache avait presque disparu, tandis que les deux autres étaient très évidentes. Interrogé, ce malade a avoué qu'il avait été dix-neuf heures sans prendre de l'iodure.

Chez la malade couchée au n° 4, salle Sainte-Jeanne, l'iodure de potassium a persisté le samedi matin. Nous avons examiné les urines :

1° Le samedi à midi ;

2° Le samedi à huit heures du soir ;

3° Le dimanche à deux heures du soir ;

4° Le dimanche à sept heures du soir.

La première prise donnait une teinte très bleue.

La deuxième une teinte beaucoup moins foncée qui a disparu dans les quarante-huit heures.

La troisième n'a rien donné. La malade nous a avoué qu'elle avait pris l'urine de sa voisine.

La quatrième prise était à peine bleuâtre et cette coloration a disparu promptement.

Animal privé de boissons pendant l'expérience

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	1 millig. iodure de potass. 25 mai	5 millig. iodure de potass. 20 mai	10 millig. iodure de fer 24 mai	5 millig. iodure de fer 18 juin	20 millig. iodure de potass. 17 avril	20 millig. iodure de potass. 24 avril	50 mill. iodure de potass. 20 mars	100 mill. iodure d'ammo-nium 9 mai	100 mill. iodure de sodium 12 mai	100 mill. iodure de lithium 18 mai	100 mill. iodure de calcium 21 mai	100 mill. iodure de potass. 25 juin	250 mill. iodure de potass. 23 avril	100 millig. iodure de potass. 12 juillet
1	6	8	6	5	»	7	7	5	8	6	8	8	8	7
2	7	7	7	6	8	8	8	8	»	9	10	9	10	8
3	6	8	8	6	9	8	9	9	»	10	10	10	10	9
4	3	6	8	6	8	8	8	8	»	10	9	10	10	6
5	2	5	6	5	8	6	7	8	»	8	8	7	10	6
6	1	5	5	3	8	5	7	8	»	7	8	7	9	4
7	2	3	3	1	6	3	5	6	»	5	6	5	7	[illegible]
8	2	2	3	2	3	2	3	4	3	3	3	3	5	4
9	2	1	3	2	2	1	2	3	3	3	3	2	3	4
10	1	1	2	2	2	1	2	1	2	2	2	2	2	3
11	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	4
12	1	1	2	»	2	1	1	1	1	1	2	»	1	3
13	1	1	1	»	1	1	1	»	1	1	1	»	»	3
14	1	»	1	»	1	1	1	»	1	»	1	»	»	2
15	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	3
16	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	3
17	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	1
Total des heures	37	39	39	39	42	30	38	38	»	42	42	36	32	51
Total des copron	28	36	38	25	30	24	60	72	»	82	89	43	55	57

Nous croyons qu'après le détail donné pour les observations qui vont suivre, le tableau, que nous insérons à l'article iodure et qui résume les quatorze observations faites sur les diverses iodures, suffira pour donner une idée exacte de ces expériences, qui, du reste, se sont passées tout à fait sans incident.

Ces observations ont presque toutes été commencées à 3 heures du soir.

L'iodure a été toujours directement ingurgité dans l'œsophage à l'aide d'un compte-goutte muni de sa poire en caoutchouc.

Les pigeons qui nous ont servi pour ces expériences pesaient tous de 350 à 400 grammes.

La nourriture a toujours été la même ; savoir : du chenevis et du millet de bonne qualité.

Le faucon et le corbeau nous ont donné des résultats identiques aux précédents.

XV

1/10 de milligramme iodure de potassium.

26 *mai.* — A 9 heures, ingurgité un gramme de solution au 1/10,000 de 9 heures à 11 heures, les copron n'ont pas donné de teinte bleue sur le papier au perchlorure étendu de son poids d'eau.

XVI

2/10 de milligramme iodure de potassium.

27 *mai.* — Ingurgité 2 grammes de solution au 1/10,000, a donné une teinte bleue avec auréole suffisamment visible.

DU BROME

DE LA RECHERCHE DU BROME ET DES BROMURES DANS LES SÉCRÉTIONS

« Rien n'est plus facile que de reconnaître un bromure dans une solution aqueuse. On verse dans cette solution quelques gouttes d'eau de chlore ou mieux d'acide azotique renfermant des vapeurs nitreuses ; le brome est aussitôt mis en liberté. Si l'on agite alors la liqueur avec du sulfure de carbone, ce dernier s'empare du brome et se colore en jaune orange ou en rouge intense, suivant la quantité du métalloïde devenue libre. A l'aide de ce procédé, on peut décéler dans l'eau la présence de 1/30.000 de brome.

« Mais les choses ne sont pas aussi simples lorsqu'il s'agit de reconnaître un bromure dans l'urine. On opère en vain de la manière indiquée ; on n'observe rien, à moins que l'urine n'en renferme des quantités relativement considérables 1/500 au moins, ou 2 grammes par litre. »

« C'est à cause de cette difficulté que, jusqu'en 1868, à l'époque où j'entrepris mes recherches sur l'absorption et l'élimination des bromures, on ne possédait aucune donnée à ce sujet (Thérapeutique. Rabuteau, page 593). »

Donc M. Rabuteau avoue qu'il n'y a qu'une chose à faire pour reconnaître les bromures dans les diverses sécrétions. Il a parfaitement raison.

Ce moyen comprend deux opérations difficiles et désagréables : 1° évaporation jusqu'à siccité ; 2° calcination des résidus. On cherche ensuite à décéler la présence du brome par divers réactifs aussi nombreux que variés.

Tous les réactifs indiqués dans les traités de chimie ont un inconvénient grave, c'est qu'ils ne réagissent pas sur un mélange de chlorure et de bromure.

C'est là un fait absolument incontestable et qu'on ne saurait trop signaler aux expérimentateurs qui veulent faire des recherches sur les diverses sécrétions animales toujours chargées de chlorure de sodium ou autre. Une seule espèce de réactifs fait exception : ce sont les réactifs qui contiennent du chlore.

En clinique, le seul réactif chloré possible, c'est le perchlorure de fer comme nous l'avons dit pour l'iodure. Le perchlornre de fer, il est vrai, par sa couleur, masque la coloration jaune plus ou moins pâle du brome mis en liberté, mais il n'est pas inutile de répéter que les liquides sur lesquels nous aurons à opérer, conserveront une coloration jaune sale quoi qu'on fasse.

En cherchant un peu, on a trouvé un iodure coloré, l'iodure bleu d'amidon.

En cherchant beaucoup, nous avons fini par trouver dans l'article « Bromure de fer » du dictionnaire de M. le professeur Robin ces quelques renseignements :

« Le Protobromure de fer est blanc sale : dissous dans l'eau, il donne par la potasse, un dépôt blanc. Le perbromure de fer est rouge et donne par les alcalis un précipité rouge briqueté.

Une coloration rouge, c'est bien plus facile à distinguer qu'une coloration jaune plus ou moins sale ou pâle.

Nous avons donc essayé d'obtenir le perbromure rouge de fer, en traitant les bromures par le perchlorure de fer.

La coloration est très évidente avec des solutions de bromure à 1/100 et surtout à 1/10 ; mais avec des solutions à 1/1000 ou à 1/10,000, on n'obtient rien, ou du moins rien de bien net. Mais si on ajoute sur la tache de bromure un peu de chlore et surtout un peu de chlore tenant en émulsion un peu d'amidon, on obtient une coloration rouge fort belle et pouvant se conserver des mois entiers, même à l'air et à la lumière, 12 ou 15 épreuves contradictoires avec divers liquides, urine, matières fécales dissoutes, ne nous ont pas donné cette coloration.

La salive donne bien une coloration rouge sur le papier au perchlorure.

Mais M. Arthaud, préparateur au laboratoire de l'Hôtel-Dieu, après des recherches dans ce sens par divers procédés et nous-mêmes par nos différents essais, nous croyons pouvoir conclure à la formation d'un perbromure de fer rouge, même avec des solutions de bromure à 1/10,000. Nous avons obtenu cette coloration avec les urines du malade couché au n° 1 de la salle Saint-Joseph, lequel malade prenait quatre grammes de bromure de potassium par jour.

Avec les urines d'une malade couchée au n° 13 de la salle Sainte-Jeanne, il nous a été impossible d'obtenir cette coloration.

Cette malade avait cessé de prendre du bromure depuis quinze à seize heures environ. Avec un mélange de nos urines et de bromure, un de bromure de potassium ou de so-

dium pour 1.000 et 10.000, nous avons obtenu cette coloration rouge : nous devons dire que quelquefois, nous n'avons pas réussi. Pourquoi ?

Le mieux serait sans doute d'opérer à la manière de Rabuteau c'est-à-dire de calciner les diverses sécrétions, puis d'opérer sur le résidu par le perchlorure et le chlore pour obtenir le perbromure rouge, qui évidemment est infiniment plus facile à distinguer que la couleur jaune vague du brome libre.

La calcination des copron des oiseaux n'est pas plus compliquée que la calcination des résidus de l'évaporation de l'urine et autres sécrétions. C'est une affaire d'installation ; avec cinquante ou soixante verres de montre ou de petites coupelles on peut en quelques heures terminer cette opération pour une expérience de deux jours.

Après y avoir réfléchi, au lieu de donner notre temps et nos soins à cette installation, nous avons préféré nous occuper plus spécialement de l'élimination des iodures et du ferrocyanure plus facile à reconnaître.

C'est pour ce motif que nos observations sur le bromure, au nombre de cinq, portant sur un nombre de copron qui s'élève jusqu'à deux cent vingt et un, et un nombre d'heures qui s'élève à cent quatre-vingt-douze, ne nous paraissent pas suffisamment nettes pour en tirer des conclusions même partielles. Nous regrettons d'autant plus vivement cette lacune que nous avions eu la précaution de conserver presque tous ces copron depuis des mois, dûment numérotés et étiquetés, ce sont des expériences à refaire. Espérons que ceux qui viendront après, n'ayant plus à compter avec les premiers tâtonnements d'une méthode

nouvelle, sauront éclaircir cette question de la durée de l'élimination des bromures, soit à l'aide des copron que nous laissons dans les tiroirs du laboratoire de l'Hôtel-Dieu, soit sur de nouveaux produits.

Nous croyons de notre devoir de faire à ces futurs expérimentateurs la recommandation suivante : Après le perchlorure de fer, le meilleur réactif pour le bromure est encore le nitrate d'argent.

Le chlorure d'or et le nitrate Palladeux, beaucoup plus difficiles à se procurer, ne valent rien pour une foule de raisons qu'il serait trop long d'énumérer ici.

Les personnes qui désireraient étudier les résultats que nous avons obtenus, soit directement, par la chute des copron sur le perchlorure de fer, soit en versant du nitrate d'argent ou du chlorure d'or sur les taches, pourront les demander à M. Artaud.

Une des cinq expériences porte sur une dose de 50 centigrammes, ce qui équivaut peut-être à 50 grammes chez l'homme.

XVII

10 centigrammes bromure de potassium.

27 *avril.* — 4 heures du soir. — Ingurgité 1 gramme au 1/10. Pas d'incident.

L'eau chlorée dans les tubes à essai ne donne pas plus que l'acide nitrique nitreux.

Le nitrate d'argent, versé sur les taches, paraît donner la teinte du bromure d'argent jusqu'à la douzième heure.

Résultat douteux ou à étudier.

ration qui équivalait à peine à un centigramme par litre d'urine. C'est donc ce dernier papier perchloré qui paraît le meilleur réactif pour les salicylates aussi bien que pour l'acide salicylique.

Nous avons essayé ce papier avec la salive de malades qui prenaient du salicylate. Nous n'avons rien obtenu, même quand nous obtenions de bons résultats avec l'urine de ces malades étendue de trente fois son poids d'urine normale. Ce résultat n'a d'ailleurs rien de surprenant, car, ainsi que l'a constaté M. Bochefontaine (*Académie des Sciences et Société de biologie*) le salicylate de soude passe dans la salive du chien mais il n'est pas éliminé par les glandes salivaires de l'homme.

Elimination du salicylate.

Nous avons recherché à différentes reprises la présence du salicylate dans la salive de malades qui prenaient jusqu'à 6 grammes par jour de salicylate de soude ; jamais nous n'avons obtenu la coloration violette sur le papier.

Cela vient-il de l'alcalinité de la salive ? Chez le malade couché au lit n° 5 de la salle Saint-Joseph, nous avons cherché et trouvé toujours le salicylate dans l'urine. Ces urines nous ont donné une teinte extrêmement foncée.

Le salicylate ayant été supprimé à ce malade, les analyses d'urine nous ont donné les résultats suivants :

1° Jeudi à midi : 300 grammes ;

2° Jeudi à 9 heures soir : 325 grammes ;

3° Vendredi à 5 heures matin : 500 grammes ;

4° Vendredi à 6 heures 1/2 soir : 240 grammes ;

5° Vendredi à 10 heures soir : 250 grammes ;

6° Samedi à 4 heures matin : 350 grammes ;

7° Samedi à 9 heures 1/2 soir : 400 grammes.

Avec les trois premières prises, nous avons obtenu une teinte très foncée.

Avec la quatrième prise, une teinte distincte mais très peu apparente.

Les prises 5, 6, 7 donnèrent à peu près la même teinte que nous évaluons à celle qu'on aurait avec une solution au $\frac{1}{100.000}$: soit un centigramme par litre d'urine.

Les trois premières prises étendues de 30 à 40 fois leur poids de notre urine donnaient la teinte obtenue avec les quatre dernières.

Ce malade nous dit d'abord qu'il avait pris la dernière portion de ses 4 grammes de salicylate à 4 heures 1/2 le mercredi soir ; le lendemain, il nous dit que c'était à 4 heures 1/2 le jeudi matin. Le dimanche d'ailleurs quand nous avons voulu continuer à rechercher les traces de salicylate dans ses urines, nous avons appris par un malade de la salle que la sœur avait donné de nouveau du salicylate à ces deux malades.

Ces deux faits, nous l'avouons, nous ont un peu découragé de continuer nos observations sur les malades.

XXII

10 centigrammes salicylate de soude.

23 *mars*. — 4 h. soir. Ingurgité 1 gramme, solution au 1/10. Le perchlorure de fer, essayé sur les 60 copron des 40 premières

heures, dissous dans cinq grammes d'eau dans les tubes à essai, ne donne rien d'évident.

Le perchlorure de fer, à 30°, versé sur les taches laissées sur le papier ordinaire, ne donne pas de meilleur résultat.

L'animal a vomi deux heures après l'ingurgitation.

XXIII

20 centigrammes salicylate de soude.

2 *avril*. — 10 h. matin. Ingurgité 2 grammes, solution au 1/10.

L'animal a vomi deux heures après l'ingurgitation.

Les copron, en tombant directement sur le papier au perchlorure de fer à 30°, préparé récemment, donne des résultats très évidents, c'est-à-dire une teinte violette très foncée, que nous avons cotée 8, 9 et 10, jusqu'à la 15e heure, 7 et 6 jusqu'à la 20e, 4, 3, 2, jusqu'à la 25e heure ; à partir de la 33e heure 1 et 0.

Ce résultat doit être attribué peut être à l'humidité atmosphérique, peut être à la préparation récente du papier, peut-être à ce que l'animal n'a pas vomi toute la potion. En tout cas, ce résultat est certain ; il est de plus comparable à celui que nous avons obtenu dans nos expériences sur les malades à l'hôpital.

XXIV

5 centigrammes salicylate de soude.

8 *avril*. — 6 h. soir. Ingurgité 1 gramme, solution au 1/20.

L'animal a vomi quelques heures après l'ingurgitation.

Les coprons 5, 10 et 11, paraissent avoir donné une teinte que nous avons cotée 1 et 2 ; les 40 autres, rien.

XXV

20 centigrammes salicylate de soude.

24 *avril*. — 3 h. soir. Ingurgité 2 grammes, solution au 1/10.

Vomissement constaté 1 h. après, à 4 heures.

Vomissement nouveau constaté à 10 heures du matin le lendemain.

Les copron paraissent avoir donné la teinte pelure d'oignon, teinte très peu évidente pour qu'on en puisse tirer des conclusions.

XXVI

10 centigr. salicylate de soude.

25 *avril*, 3 h. soir. — 1 gr. de solution sert à faire 6 pilules de mie de pain.

Pas de vomissement avant minuit ; le lendemain matin, à notre lever, nous avons constaté un vomissement abondant.

41 copron pendant 36 heures ne donnent rien.

XXVII

10 centigr. salicylate de soude.

3 *mai*, 3 h. soir. — 7 pilules contenant 1 gr., solution au 1/10, plus 2 centigr. de bromure de potassium.

Vomissement vers 10 h. du soir ; vomissement plus considérable vers minuit.

Le vomissement donne la teinte violet foncé dans les tubes à essai, les copron également ; malheureusement l'appareil s'arrête, le plateau étant devenu trop lourd par l'addition de plaques de verre qui nous avaient permis de mettre du papier fraîchement préparé.

XXVIII

5 centigr. salicylate de soude.

6 *mai*, 10 h. soir. — 1 gr. de solution au 1/20 avec 1 centigr. de bromure dans 6 pilules.

Vomissement constaté le matin.

Les 26 copron des 20 premières heures nous ont paru donner une teinte pelure d'oignon, que nous avons cotée 9 et 8; puis 7 jusqu'à la 26e heure, et enfin, des points d'interrogation jusqu'au 72e copron et la 50e heure.

XXIX

10 centigr. salicylate de soude.

3 *juin*, 3 h. soir. — Ingurgité 1 gr., solution en 1/10.

Pas d'incident ; nous n'avons pas constaté de vomissement.

Les taches n'ont rien donné d'évident, quoique avec l'eau de macération nous ayons obtenu, pour quelques-unes, la teinte violette.

Nons en concluons que pour le salicylate il faudrait faire avec beaucoup de soin, le lessivage, puis l'évaporation d'eau de lessivage jusqu'à la réduire exactement à 1/4 ou 1/2 gramme pour chaque copron.

Il serait important aussi de chercher à éviter les vomissements.

XXX

20 centigr. formiate de soude.

28 *mars*, midi. — Ingurgité 1 gramme d'une solution au 1/5.

Quelques gouttes sont entrées dans le larynx.

L'appareil s'est arrêté à 4 h. ; 7 copron sont tombés jusqu'à 10 h.

Dans les tubes à essai, avec une solution de perchlorure, les copron, nos 4, 9, 10, 13, 24, 25, 26, 27, paraissent donner la teinte rouge caractéristique du formiate. Sur papier ordinaire une goutte de lessive de soude puis une goutte de perchlorure de fer versées sur les taches, paraissent donner la teinte rouge, laquelle est cotée 5 pour les copron de 8 à 16 ; de 16 à 24 la teinte est cotée 2.

Après le 24e copron, soit la 22e heure, la teinte est cotée 0.

Résultat très douteux.

XXXI

40 centigrammes formiate de soude.

30 *mars*. — 11 h. du matin. Ingurgité 2 grammes d'une solution au 1/5.

L'animal ne paraît point incommodé.

Sur papier ordinaire, le perchlorure de fer versé sur les taches ne donne rien avec les quatre premiers copron.

Sur papier préparé au perchlorure de fer, les taches, données directement par la chute du copron, donnent une teinte côtée 7, 8, 9, 8, 7, jusqu'à la 48e heure.

Résultat très douteux.

La teinte ne paraît pas suffisamment caractéristique.

Le lessivage des copron n'a pas donné de meilleurs résultats six mois plus tard, peut être à cause des moisissures, qui s'étaient produites.

XXXII

10 centigr. ferrocyanure de potassium.

1er *juillet*. — 3 h. soir. Ingurgité 2 gram. (solution au 1/20.

Nous avons constaté la teinte bleue de prusse sur le papier au perchloruré de fer pendant les 40 premières heures.

Cette teinte est beaucoup plus évidente pendant le premier jour, mais avant de côter chacune de ces teintes il serait nécessaire de faire un tableau comparatif des différentes teintes qu'on obtiendrait avec des solutions à divers titres.

RÉSUMÉ

En résumé notre travail comprend :

1° La construction et la description d'un appareil qui permet d'enregistrer l'heure où les diverses sécrétions qu'on désire analyser ont été expulsées, chez l'homme aussi bien que chez les animaux ;

2° La recherche et la préparation de papiers réactifs qui permettent de reconnaître beaucoup de médicaments dans les diverses sécrétions et cela directement, avec ou sans manipulations ;

3° Quarante observations au moins tant sur l'homme que sur les animaux ; dans ces diverses observations nous avons fait la recherche des médicaments dans l'urine et les matières fécales non pas seulement par l'analyse qualitative, mais aussi par l'analyse comparative ce qui à la rigueur peut tenir lieu d'analyse quantitative à peu près impossible du reste dans ce cas.

Cette analyse comparative porte sur plus de deux milles sécrétions. Sur mille ou douze cents, nous sommes arrivé à des résultats concluants.

Pour les autres, nos résultats ont besoin d'être contrôlés par des observations nouvelles et nous préférons ne pas tirer de conclusions. Un grand nombre des sécrétions ont été traitées par 2, 3, 4, 5 et 6 méthodes différentes.

Ces observations nous ont demandé quatre-vingt-dix fois

vingt-quatre heures, d'une surveillance assez facile, mais de tous les instants du jour et de la nuit.

Nous sommes arrivé à des résultats beaucoup moins nombreux que ceux que nous espérions jusqu'au dernier moment ; mais cela n'est pas un motif pour décourager ceux qui voudraient continuer cette recherche sur la durée de l'élimination des médicaments. En quelques jours, quelques semaines au plus et avec une installation fort simple soit : 1° 100 petites coupelles ou verres de montre, et une grille pour la calcination des sécrétions contenant le médicament qu'on retrouve dans les cendres ; 2° 100 à 150 tubes à expérience et autant d'entonnoirs pour le lessivage des sécrétions qui contiennent des médicaments qu'on ne retrouve pas dans les cendres. Nous aurions pu arriver à des conclusions pour le brome et les bromures, et peut-être aussi pour les benzoates et les formiates.

D'ailleurs, beaucoup de médicaments que nous avons laissés de côté seraient aussi faciles à étudier que les salicylates.

Nous regrettons vivement de n'avoir point fait porter toutes nos expériences sur l'iode ou les iodures et le ferrocyanure, médicaments faciles à reconnaître et qui nous auraient permis en moins de quarante observations peut-être, d'arriver à des conclusions définitives sur les causes qui peuvent faire varier la durée de l'élimination des médicaments en général.

XVIII

20 centigrammes bromure de potassium.

18 *avril.* — 6 h. soir. Ingurgité 2 grammes, solution au 1/10.

Le nitrate d'argent, versé sur les taches, donne un résultat douteux, même avec l'addition de l'ammoniaque destiné à utiliser la différence de solubilité du bromure et du chlorure d'argent.

XIX

10 centigrammes bromure de potassium.

29 *avril.* — 3 h. soir. Ingurgité 1 gramme, solution au 1/10.

Le chlorure d'or donne une teinte presque tout à fait comparable avec les 72 copron des quarante-huit premières heures.

L'azotate palladeux ne donne rien ; ce qui prouverait, fait avancé dans le dictionnaire de Déchambre, que l'azotate palladeux ne donne pas de réaction avec un mélange de chlorure et de bromure.

XX

50 centigrammes bromure de potassium.

31 *avril.* — 12 h. soir. Ingurgité 2 grammes solution au 1/4.

L'oiseau, très bruyant dans l'après midi, devient silencieux après l'ingurgitation, dans la nuit remue peu mais mange beaucoup, le matin se soutient à peine sur ses pattes, le lendemain soir roucoule un peu d'une voix rauque, le surlendemain la voix devient plus claire.

Sur papier préparé au perchlorure de fer à 30°, la teinte rouge est cotée 9 et 8 jusqu'à la 36° h., 5 jusqu'à la 40° h., 2 et 4 jusqu'à la 50° h.

En somme, cette teinte, quoique très visible, ne peut suffire pour faire de l'analyse comparative ; il serait préférable de faire la calcina-

tion des matières dans une petite coupelle, puis de reprendre les cendres par une seule goutte d'eau.

Le lessivage n'a pas donné de résultat bien évident, parce que le temps nous a empêché d'attendre l'évaporation d'une grande partie de l'eau de lessive.

XXI

30 centigr. bromure de potassium.

Juillet, 3 h. soir. Ingurgité 3 gr., solution au 1/10.

Les taches obtenues directement par la chute des copron sur du papier préparé au perchlorure de fer, deux feuilles étant superposées, ont donné sur la première et surtout sur la seconde feuille, une teinte rouge caractéristique pour les 112 premiers copron, soit pendant les 82 premières heures; après la teinte est fort douteuse, et peut être attribuée aux différentes substances contenues dans les excréments des oiseaux.

Résultat douteux et prouve une fois de plus qu'il faut absolument recourir au lessivage et surtout à la calcination pour la recherche desbromures.

Le lessivage ne nous a rien donné de bien net.

RECHERCHE DU SALICYLATE

DANS LES SÉCRÉTIONS.

Salicylate.

« Nous avons un réactif très sensible pour la recherche de l'acide salicylique et des salicylates dans l'urine : c'est le perchlorure de fer. »

« Pour rechercher l'acide salicylique et le salicylate de soude dans l'urine au moyen du perchlorure de fer, il faut avoir soin de diluer l'urine avec trois à six fois son volume d'eau, suivant la quantité de salicylate ingéré et d'ajouter alors un filet de solution normale de perchlorure de fer étendue de vingt fois environ son volume d'eau.

« Si l'on néglige cette précaution, et si l'on fait tomber directement dans l'urine une ou deux gouttes de perchlorure de fer, on voit se former un précipité floconneux abondant ; la coloration violette apparaît au moment où la goutte de perchlorure de fer traverse le liquide, mais disparaît aussitôt après agitation. Il est nécessaire, pour que la coloration persiste, d'employer une plus grande quantité de réactif. Le précipité dont nous venons de parler est dû aux phosphates de l'urine, qui se précipitent sous forme de phosphate de fer ; il est insoluble à chaud et soluble dans les acides ; laissé au contact de l'air, il ne tarde pas à prendre une teinte plus foncée » (Thèse de Bruneau, 1880, page 53. *École de pharmacie*).

« Comme l'a très bien consigné M. Blanchier dans sa thèse, la coloration violette ne s'obtiendrait pas, et serait remplacée par la coloration pelure d'oignon, si l'on opérait sur une solution neutre et « *a fortiori* » alcaline de salicylate de soude » (Thèse de Bruneau, 1880, page 54).

Avec le papier réactif, on supprime toutes ces manipulations délicates. Pour un de salicylate dans un million d'urine, on obtient parfaitement la coloration violette ; seulement cette coloration disparaît assez rapidement si, sur du papier préparé au perchlorure de fer à 30°, on verse des solutions très étendues de salicylate.

Le papier préparé au perchlorure de fer à 30° et passé préalablement dans l'eau, donne des résultats plus évidents et surtout plus permanents.

Le salicylate mélangé aux solutions de matières fécales nous a toujours donné des résultats avec le procédé du papier réactif et presque jamais avec le procédé qui consiste à verser directement le perchlorure de fer dans la solution. Faut-il admettre que l'acide salicylique est retenu par les matières dissoutes ou plutôt émulsionnés dans les liquides de la solution ? Cette hypothèse semble très admissible, surtout si l'on considère que certaines substances animales, le charbon animal par exemple, retient une notable proportion d'acide salicylique, ainsi que l'a vu récemment M. Bochefontaine (communication orale).

Nous avons pu conserver, avec du papier préparé au perchlorure, de fer puis passé dans l'eau, pendant plus d'une semaine, la coloration des salicylates trouvée dans les urines du n° 5 de la salle Saint-Joseph ; même la coloration légère obtenue avec la septième prise d'urine, colo-

CONCLUSIONS

De ce qui précède, nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1° La durée de l'élimination des médicaments en général, paraît à peu près indépendante de l'espèce animale ;

2° Cette durée paraît variable même du simple au double et plus, sous l'influence de causes diverses, parmi lesquelles nous signalerons : 1° l'état de jeûne par privation de nourriture et surtout par privation de boissons ; 2° l'état de gaieté ou de tristesse, nostalgie, jalousie, etc. ; 3° l'état de fièvre ; 4° d'autres circonstances à étudier et à déterminer ;

3° Les oiseaux sont les seuls animaux qui permettront de conduire à bien les quelques milliers d'expériences nécessaires pour arriver à des conclusions définitives sur la durée de l'élimination des médicaments.

4° La durée de l'élimination des iodures paraît presque absolument indépendante : 1° de la dose ; 2° de la nature du métalloïde combiné avec l'iode.

5° L'élimination des iodures est ordinairement à peu près complète après la dix-huitième heure. Après la vingt-quatrième heure il ne reste plus que des traces infinitésimales d'iodure dans les diverses excrétions.

6° La plus grande partie du salicylate de soude paraît s'éliminer également dans les vingt premières heures.

7° Il y a lieu de distinguer entre l'élimination complète au point de vue chimique et l'élimination complète au point de vue thérapeutique.

ERRATIC

PAGINATION